

Best Available Copy

M E M O

DATE May 31, 2002

TO BAERBEL R. BROWN

LOCATION PATENT DEPT

FROM CATHERINE KENNY

LOCATION INFORMATION SERVICES
R86-210 X5830

Translation

Japanese Patent Disclosure S63-10767

Imidazole carboxamide derivatives

July 2, 1986

PATENT DEPARTMENT
JUN 3 2002
BAERBEL BROWN

FOREIGN LANGUAGE: Japanese

CODE: TR-2002/008

TRANSLATED BY

DR. RITSU ARISON

BEST AVAILABLE COPY

Japanese Patent Disclosure S63-10767

Application Number S61-155456

Date of filing: July 2, 1986

Authors: Toshio Hamazaki: 1-6-60 Okiyo-machi, Nakatsu City, Ōita Prefecture
Takanori Oe: 617-1 Shiohama, Higashi Kakise-machi, Nakatsu City, Ōita Pref.
Michio Terasawa: 2-5-18 Chuo-machi, Nakatsu City, Ōita Prefecture
Tomonori Imayashi: 1-1-10 Okiyo-machi, Nakatsu City, Ōita Prefecture
Applicant: Yoshitomi Pharmaceutical Company: 3-35 Hirono-cho, Higashi-ku, Osaka
Deputy: Masaru Takamiyagi, Patent Attorney

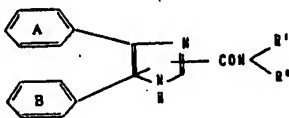
Specification

1. Title of Invention

Imidazole carboxamide derivatives

2. Scope of the Application

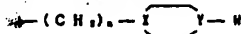
Imidazole carboxamide derivative represented by the formula



and its acid salt.

(When Ring B is at Position 2 of the imidazole nucleus, Rings A and B which may or may not be the same represent phenyl with or without substitution by halogen, lower alkyl or lower alkoxy, and when Ring B is at Position 5 of the imidazole nucleus, Rings A and B may be substituted by halogen, lower alkyl or lower alkoxy.

R¹ and R² which may or may not be the same may be aryl or aralkyl with or without substitution at H, lower alkyl or benzene ring; N-containing hetero-aromatic ring; cycloalkyl; group represented by the following formula:



(in which x and Y represent N and CH which may or may not be the same, n is 0, 1, 2 or 3, W is H, lower alkyl or benzene ring, or groups which unite to form a hetero ring together with an adjoining N.)

3. Detailed Explanation of the Invention

Industrial Utility

The present invention concerns imidazole carboxamide derivatives and their acid salts which are useful as new substances and drugs.

In Patent Disclosure S57-175172, 5-imidazole carboxamide is described as a non-steroidal anti-inflammatory agent having an imidazole carboxamide structure. In Berichte 92, 550, 1959 there is a report concerning 2-imidazole carboxamide derivative, but there is no mention of its pharmacologic activity.

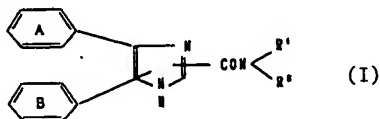
Problem which We intend to Solve

We noted the structure of known imidazole carboxamides, and conducted studies with the intention of developing some useful anti-inflammatory agents and analgesics.

Steps for Solving the Existing Problem

As result of our research, we discovered that certain new derivatives and acid salts of imidazole carboxamides have useful anti-inflammatory and analgesic effects, and the findings led to the completion of this invention.

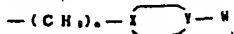
The present invention concerns derivatives of imidazole carboxamides represented by Formula (I):



and their acid salts.

(When Ring B is at Position 2 of the imidazole nucleus, Rings A and B which may or may not be the same represent phenyl with or without substitution by halogen, lower alkyl or lower alkoxy, and when Ring B is at Position 5 of the imidazole nucleus, Rings A and B may bear substitution by halogen, lower alkyl or lower alkoxy.

R¹ and R² which may or may not be the same may be aryl or aralkyl with or without substitution at H, lower alkyl or benzene ring; N-containing heteroaromatic ring; cycloalkyl, or group represented by the following:



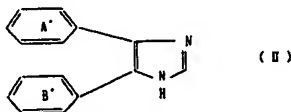
(in which X and Y represent N and CH (they may or may not be the same), n is 0, 1, 2 or 3, W is H, lower alkyl or benzene ring, or groups which unite to form a hetero ring together with an adjoining N.)

The following is an explanation of Formula (I). Halogen may be chlorine, bromine, iodine or fluorine; lower alkyl may be methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, pentyl or hexyl; lower alkoxy may be methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy or butoxyaryl which may bear a substituent on the benzene ring may be phenyl or naphthyl, and the substituent may be a halogen, lower alkyl or lower alkoxy. Aralkyl which may have a substituent on the benzene ring may be benzyl, phenylethyl, phenylpropyl, and phenylbutyl; the substituent may be a halogen, lower alkyl or lower alkoxy. N-containing heteroaromatic ring may be pyridyl (2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl), thiazolyl (2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl) and oxazolyl (2-oxazolyl, 4-oxazolyl or 5-oxazolyl), cycloalkyl may be cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl), and the hetero ring which may be formed with the adjoining N may be pyrrolidinyl, piperidino, piperadino, piperadinyl and morpholino.

Compound (1) May be synthesized by the following procedures.

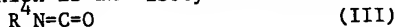
Method 1

In this method, R¹ or R² in Compound (I) is H. The desired compound may be prepared by the reaction of (II) (see below):



(Rings A' and B' in a given instance may be substituted by a halogen, lower alkyl or a lower alkoxy)

with Compound (III), which is an Isocyanate derivative:



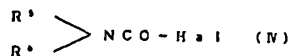
(in which R⁴ represents lower alkyl, aryl, aralkyl or cycloalkyl).

This reaction can be performed in inert solvent such as nitrobenzene with application of heat, according to the well-known method of synthesis of 2-imidazole carboxamide derivative (Berichte 92, 550, 1959).

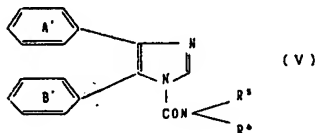
Method 2

This procedure is used when neither R¹ nor R² of Compound (I) is a H, according to the following steps:

The first step consists of a reaction between Compound (II) and Compound (IV) which is



(in which R^3 and R^4 which may or may not be the same are aryls with or without substitution at lower alkyl or benzene ring or may be a group which together with adjoining N forms a hetero ring; hal represents any of the halogens) to form Compound (V).



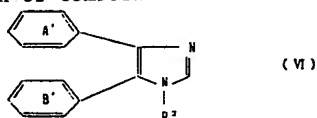
The reaction is carried out in a solvent such as benzene, toluene, pyridine or chloroform in a de-oxidant such as trialkylamine, sodium acetate, sodium alkoxide or alkaline hydroxide.

The second step is one in which the desired product is obtained by rearrangement of Compound (V). It is performed in an inert solvent such as nitrobenzene at its boiling point.

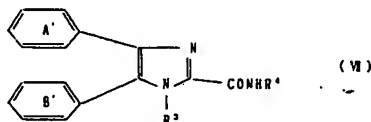
Method 3

The process is applicable to derivatives of Compound (I), and can be carried out by the 3 following steps.

Step 1 is a reaction of Compound (VI):



(Rings A' and B' have been defined; R^3 is lower alkoxyethyl) with isocyanate derivative (Compound III) to form compound (VII).



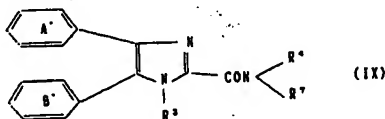
The reaction is carried out according to the conditions set forth for Method 1.

The second step consists in allowing Compound (VII) to react with an alkylating agent represented by Formula VIII;



(in which R^7 may be aryl or alkyl with or without a substituent on the lower alkyl or benzene ring, N-containing heteroaromatic ring or cycloalkyl, and Q is a separable group such as halogen)

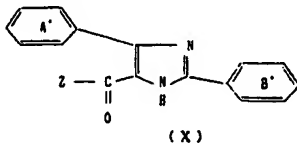
to form Compound (IX). The reaction is generally performed in the presence of inert solvent, alkaline metal hydride, and alkaline metal amide.



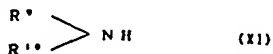
The third step is the removal of R^3 which is a protector; It should preferably be by hydrolysis.

Method 4

This is applicable to 5-imidazole carboxamide derivatives of Compound (I). It concerns a reaction of Compound (X):



(in which A' and B' rings may or may not be the same and are phenyls with or without substitution by halogen, lower alkyl⁸ or lower alkoxy, and Z is a reactive group such as halogen, lower alkoxy, -OCOOR⁸ [R⁸ is aryl with or without substitution by lower alkyl, etc.] or dicyclohexylisourea residue)
with compound (XI):



(in which R⁹ and R¹⁰ may or may not be the same and may be lower alkyl, substituted or unsubstituted aryl or aralkyl, N-containing heteroaromatic ring, cycloalkyl, or $-(CH_2)_n-$ or a group which unite and form a heterocyclic

ring along with an adjoining N)
to form an amide bond.

In Compound (X), when Z is a halogen, the procedure is to allow the precursor of X which is 2,4-diaryl-5-imidazolecarboxylic acid derivative to react with thionyl chloride or phosphorus pentachloride to obtain 2,4-diaryl-5-imidazole carboxylic acid chloride, then allow the acid chloride or the acid salt to react with the amine derivative of Compound (XI) in a suitable solvent such as benzene, toluene or chloroform in the presence of a tertiary amine such as triethylamine and a base such as alkaline carbonate at around the boiling point of the solvent and -10°C.

When Z is -OCOOR⁸, the precursor of Compound (X) is first allowed to react with Hal-COOR⁸ to obtain an anhydride of mixed acid, which is then allowed to react with amine derivative (Compound (XI)).

When Z is dichlorohexyl isourea residue, the precursor of X is allowed to react with carbodiimide and then, in a suitable solvent such as tetrahydrofuran or acetonitrile, allowed to react with amine derivative of Compound (XI).

The Compound (I) obtained in the above manner may then be treated with inorganic acid such as HCl, sulfuric acid, phosphoric acid or HBr, or organic acid such as acetic, fumaric, maleic, mandelic, citric, tartaric or methanesulfonic acid to obtain a pharmacologically acceptable acid salt.

Action and Effect of the Invention

The products of our invention have the following physiological activities: anti-inflammatory, analgesic, antipyretic, inhibition of PGE₂ production, inhibition of SRS production, and inhibition of platelet agglutination, and are useful as anti-inflammatory, analgesic, and antipyretic agents. They can be used in the prevention and treatment of various kinds of inflammatory conditions which affect skeletal, articular, and other organs such as rheumatism, gout and arthritis and the associated pain, fever, etc.

When our compounds are to be used as drugs, they may be mixed with pharmaceutical additives such as molding agents, carriers, and diluents to form Tablets, granules, powder, capsules, injectables, ointments and suppositories, to be administered orally or by non-oral routes. The dose is variable depending on the age, body weight and condition, but the oral dose per day per adult is 50-500 mg, which may be administered in one or divided doses.

Examples

The invention is described in detail in the following examples. It should not be construed that the invention is limited in any way to the examples.

Example 1

In 50 ml of nitrobenzene, 7.0 g of 4,5-bis(4-methoxyphenyl)imidazole and 5 g of phenyl isocyanate were refluxed for 7.5 hours. After cooling, the crystals were collected and recrystallized from 5:1 ethyl acetate:methanol. The product was 4.7 g of 4,5-bis(4-methoxyphenyl)-2-imidazole carboxyanilide in the form of white needle-like crystals. mp 234-235°C.

Example 2

In 100 ml of toluene, 5.1 g of 4,5-bis(4-chlorophenyl)imidazole was suspended. At room temperature, 2.3 g of triethylamine and 3.1 g of diethylcarbamic acid chloride was added and the mixture was refluxed for 6 hours. The material was washed with water, solvent was removed, and the residue was purified on a column and crystallized from N-hexane, to obtain 4.0 g of crystalline 4,5-bis(4-chlorophenyl)-N,N-diethyl-1-imidazolecarboxamide, mp 120-122°C. The compound was refluxed in 30 ml nitrobenzene for 46 hours. After cooling, the crystals were filtered and recrystallized from 1:1 ethyl acetate:methanol. The product was 1.5 g of crystalline 4,5-bis(4-chlorophenyl)-N,N-diethyl-2-imidazole carboxamide, mp 243-245°C.

Example 3

In 155 ml nitrobenzene, 24.8 g of 4,5-bis(4-methoxyphenyl)-1-methoxymethyl imidazole and 15.5 g of phenyl isocyanate were refluxed for 7 hours. The product was purified on a column and crystallized from n-hexane to obtain 21.4 g of 4,5-bis(4-methoxyphenyl)-1-methoxymethyl-2-imidazole carboxyanilide, mp 104-107°C. Next, 0.66 g of 60% sodium hydride was suspended in 15 ml of benzene. As the anilide was refluxed, 50 ml of the benzene solution containing 6.7 g of the hydride was added. At room temperature, 10 ml of dimethylformamide containing 2.6 g of methyl iodide was dripped into the mixture, and it was stirred for 16 hours at room temperature. The reaction mixture was then washed with water, solvent was removed, and isopropyl ether was added to the residue to obtain crystallization. The crystals were filtered to obtain 6.0 g of 4,5-bis(4-methoxyphenyl)-1-methoxymethyl-N-methyl-2-imidazole carboxyanilide. Six g of this compound was refluxed with 60 ml of ethanol, 30 ml of concentrated HCl and 9 ml of water for 8.5 hours. The product was then diluted with water, alkalinized with sodium hydroxide, and extracted with chloroform. The extract was washed with water, solvent was removed, and ether was added to obtain crystallization. Upon recrystallization from 1:2 ethyl acetate:methanol, 4,5-bis(4-methoxyphenyl)-N-methyl-2-imidazole carboxyanilide was obtained in the form of 1.6 g of white needles.

Example 4

(a) In 2.5 l of xylene, 77.5 g of α -oxyimino-4-methoxybenzoyl ethyl ester and 38.6 g of 4-fluorobenzylamine were dissolved, and refluxed under anhydrous condition. After cooling, the crystals were filtered and recrystallized from 2:1 ethyl acetate:methanol to obtain 50 g of 2-(4-fluorophenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-5-imidazole carboxylate in the form of pale yellow needles; 15.9 g were heated at 70°C for 5 hours with 37 ml water and 9 ml alcohol. After the reaction, the pH was adjusted to 6 with dilute HCl, and the crystals which formed were filtered. These were re-crystallized from 1:1 ethyl acetate:methanol to obtain 9.5 g of 2-(4-fluorophenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-5-imidazole carboxylic acid in the form of white crystals. This material (2.7 g) was suspended in alcohol and isopropyl alcohol: HCl (20%) was added to concentrate. Ether was then added and 2.9 g of 2-(fluorophenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-5-imidazole carboxylic acid hydrochloride.

(b) Five g of 2-94-fluorophenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-5-imidazole carboxylic HCl was suspended in 70 ml benzene and 0.5 ml of dimethylformamide and 3.4 g of thionyl chloride were added. The mixture was refluxed for 3 hours. After cooling, the solid material was filtered and washed with benzene to obtain 5.3 g of 2-94-fluorophenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-5-imidazole carboxylic acid chloride HCl. Next, 0.85 g of 2-aminopyridine and 1.8 g of triethylamine were dissolved in 40 ml of acetone, and 3.3 g at room temperature was added to the first mixture and refluxed for 2.5 hrs.

The mixture was then tossed into water, extracted with chloroform and washed with water. When ether was added to the residue after removal of solvent, crystals were obtained. Upon recrystallization from 10:1 ethyl acetate: methanol. 0.8 g of 2-(4-fluorophenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-N-(2-pyridyl)-5-imidazole carboxamide was obtained in the form of white crystals; mp 229-231°C.

Example 5

In acetone, 2.1 g of the sodium salt of 2-(4-fluorophenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-5-imidazole carboxylic acid was suspended. At 0°C, 0.64 g of triethylamine and 1.4 g of ethyl chlorocarbonate were added, and the mixture was stirred at the same temperature for 1 hour. Next, 0.60 g of aniline was added and the reaction was allowed to proceed for 4 hours at room temperature. Ten ml of 1N NaOH was added and the mixture was stirred for 1 hour at 40°C. The crystals which appeared upon addition of water were collected, washed with water, and recrystallized from 5:2:5 ethyl acetate: chloroform: methanol to obtain 1.0 g of 2-(4-fluorophenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-5-imidazole carboxyanilide in the form of white needles; mp 235-237°C.

Example 6

The procedure of Example 1 was followed, and 7.0 g of 4,5-bis(4-methoxyphenyl)-imidazole and 4.2 g of n-butyl isocyanate were refluxed for 7 hours in nitrobenzene. After the reaction, the product was purified on a column and recrystallized from 1:2 methanol: isopropyl ether to obtain white crystals of 4,5-bis(4-methoxyphenyl)-N-(n-butyl)-2-imidazole carboxamide; mp 150-152°C.

Example 7

Following the procedure in Example 1, 7.0 g of 4,5-bis(4-methoxyphenyl)-imidazole and 7.1 g of 1-naphthyl isocyanate were refluxed for 7 hours in nitrobenzene. The crystals which formed were filtered and recrystallized from 1:1 dimethylformamide: methanol to obtain white crystals of 5-bis(4-methoxyphenyl)-N-(1-naphthyl)-2-imidazole carboxamide; mp 240-243°C.

Example 8

The procedure in Example 1 was followed and 7.0 g of 5-bis(4-chlorophenyl)-imidazole and 5.6 g of 4-fluorophenyl isocyanate were refluxed for 7 hours in nitrobenzene. The crystals which formed were filtered and recrystallized from 1:1 ethyl acetate: methanol to obtain white crystals of 4,5-bis(4-chlorophenyl)-N-(4-fluorophenyl)-2-imidazolecarboxamide; mp 264-267°C.

Example 9

The procedure in Example 1 was followed, and 7.0 g of 4,5-bis(4-chlorophenyl)-imidazole and 5.1 g of cyclohexyl isocyanate were refluxed for 46 hours in nitrobenzene. The product was purified on a column and recrystallized from 2:1 ethyl acetate: methanol to obtain white crystals of 4,5-bis(4-chlorophenyl)-N-cyclohexyl-2-imidazole carboxamide; mp 281-283°C.

Example 10

Following the method described in Example 2, 5.0 g of 4,5-bis(4-methoxyphenyl)imidazole was suspended in 100 ml of toluene. To this were added 2.3 g of triethylamine and 3.1 g of diethyl carbamic acid chloride were added, and the preparation was refluxed for 6 hours. The product was washed with water and solvent was removed. The residue was purified on a column to obtain 4,5-bis(4-methoxyphenyl)-N,N-diethyl-1-imidazole carboxamide. This was refluxed in nitrobenzene for 42 hrs. This was again purified and recrystallized from 1:2 ethyl acetate: methanol to obtain 4,5-bis(4-methoxyphenyl)-N,N-diethyl-2-imidazole carboxamide in the form of white needles, mp 169-171°C.

Example 11

Following the procedure described in Example 2, 5.0 g of 4,5-bis(4-methoxyphenyl)imidazole was suspended in 100 ml of toluene, 2.3 g of triethylamine and 4.2 g of diphenylcarbamic acid chloride were added. The mixture was refluxed for 6 hours. After the reaction, the procedure in Example 10 was followed to obtain 4,5-bis(4-methoxyphenyl)-N,N-diphenyl-1-imidazole carboxamide in the form of white crystals. This compound was refluxed for 46 hours in nitrobenzene. It was then purified and recrystallized from methanol to obtain 4,5-bis(4-methoxyphenyl)-N,N-diphenyl-2-imidazole carboxamide in the form of white crystals. Mp= 191-193°C.

Example 12

2-(4-fluorophenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-5-imidazole carboxylic acid chloride HCl obtained according to the procedure in Example 4 was suspended in tetrahydrofuran, and 28% ammonia water was added. The mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The mixture was poured into water, and the crystals which developed were filtered and recrystallized from 10:1 chloroform: methanol to obtain 2-(4-fluorophenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-5-imidazole carboxamide, mp 253-255°C, in the form of white crystals.

Example 13

2-(4-Fluorophenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-5-imidazole carboxylic acid chloride HCl (3.3 g) together with 0.9 g of 2-aminothiazol and 1.8 g of triethylamine were dissolved in acetone, and the preparation was refluxed for 2.5 hours. Thereafter the procedure for Example 4 was followed, and the material was recrystallized from 1:1 ethyl acetate: methanol, to obtain 2-(4-fluorophenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-N-(2-thiazolyl)-5-imidazole carboxamide in the form of white crystals, mp 270-273°C.

Example 14

The procedure for Example 4 was followed, and 2.9 g of 4-amino-1-(2-phenylethyl)-piperidine and 2.9 g of triethylamine were dissolved in 70 ml of tetrahydrofuran. At 0-5°C, 5.3 g of 2-(4-fluorophenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-5-imidazole carboxylic acid chloride HCl was added and the reaction was allowed to proceed for 3 hours at room temperature. The reaction product was emptied into water and extracted with chloroform. After purification on a column, crystals which separated upon addition of alcohol-HCl were recrystallized from 1:1 methanol: ethanol to obtain 1/2 hydrate of 2-(4-fluorophenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidyl]-5-imidazole carboxamide 2HCl in the form of white needles, mp 255-258°C.

Example 15

Following the procedure in Example 4, 1.6 g of morpholin and 3.6 g of triethylamine were dissolved in 100 ml of tetrahydrofuran and 6.6 g of 2-(4-fluorophenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-5-imidazole carboxylic acid chloride HCl was added. The reaction was allowed to proceed at room temperature for 2 hours. The product was emptied into water, and the crystals were filtered and recrystallized from 20:1 ethylacetate: methanol to obtain 2-(4-fluorophenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-5-morpholinocarbonyl-imidazole in the form of white crystals, mp 202-204°C.

Example 16

(a) In 1.6 l of xylene, 52.3 g of ethyl ester of α -oxyiminobenzoylacetic acid and 29.5 g of benzylamine were dissolved and refluxed for 3 hours under anhydrous condition. After cooling, the crystals which developed were filtered to obtain 27.5 g of ethyl 2-(4-fluorophenyl)-4-phenyl-5-imidazole carboxylate, mp 211-213°C. This material was refluxed with 12.4 g of NaOH, 69.3 ml of water and 16 ml alcohol. After the reaction, the material was diluted with water, and the pH was adjusted to 7 with dilute HCl. The crystals which separated were filtered and recrystallized

from 2:1 ethyl acetate: methanol to obtain 21.0 g of 2-(4-fluorophenyl)-4-phenyl-5-imidazole carboxylic acid, mp (decomp) 219-221°C. This material was suspended in alcohol, and 20% isopropyl alcohol was added to concentrate. Isopropyl alcohol-HCl was further added and the developing crystals were filtered to obtain 24.0 g of 2-(4-fluorophenyl)-4-phenyl-5-imidazolecarboxylic acid HCl.

(b) According to the procedure for Example 4, 24.0 g of 2-(4-fluorophenyl)-4-phenyl-5-imidazole carboxylic acid HCl was suspended in 200 ml benzene, and 2.6 ml dimethylformamide and 27.0 g of thionyl chloride were added. The mixture was refluxed for 2.5 hours. After the reaction, the solid material was filtered to obtain 22.0 g of 2-(4-fluorophenyl)-4-phenyl-5-imidazole carboxylic acid chloride HCl. Next, 3.0 g of 2-(4-phenyl-1-piperidinyl)ethyl amine and 2.9 g of triethylamine were dissolved in 70 ml of tetrahydrofuran. At -5 to 0°C, 4.9 g of the compound just obtained was added and allowed to react for 3 hours at room temperature. The material was then emptied into water, extracted with chloroform and washed with water. After purification on a column, the crystals which separated upon addition of alcohol-HCl, recrystallization from dilute ethanol gave 2-(4-fluorophenyl)-4-phenyl-N-[2-(4-phenyl-1-piperidinyl)ethyl]-5-imidazole carboxamide 2HCl·½ hydrate in the form of white needles, mp 216-219°C.

Example 17

In 70 ml of tetrahydrofuran, 2.3 g of 3-piperidinopropylamine and 3.2 g of triethylamine were dissolved, and at -5 to 0°C, 5.4 g of 2-(4-fluorophenyl)-4-phenyl-5-imidazolecarboxylic acid chloride HCl obtained in Example 16 was added. The reaction was allowed to proceed at room temperature for 3 hours. The product was emptied into water, extracted with chloroform, washed with water, and purified on a column. Recrystallization from isopropyl ether gave 2-(4-fluorophenyl)-4-phenyl-N-[3-(1-piperidino)propyl]-5-imidazole carboxamide in the form of white crystals, mp 141-143°C.

Example 18

Following the procedure for Example 6, 14.0 g of 4,5-bis(4-methylphenyl)-imidazole and 8.4 g of butyl isocyanate were refluxed for 8 hours in nitrobenzene. After purification with a column, recrystallization from 1:2 methanol: hexane gave 4,5-bis(4-methylphenyl)-N-butyl-2-imidazole carboxamide in the form of white crystals, mp 172-174°C.

Example 19

Benzylamine (0.9 g) and 2.1 g of triethylamine were dissolved in 50 ml of tetrahydrofuran, and 2.9 g of 2-(4-fluorophenyl)-4-phenyl-5-imidazole carboxylic acid chloride HCl was added at 0 to 5°C, and the reaction was allowed to proceed at room temperature for 2 hours. The material was then emptied into water, extracted with chloroform, washed with water, purified on a column, and recrystallized from 1:1 ethyl acetate: ether to obtain 2-(4-fluorophenyl)-4-phenyl-N-benzyl-5-imidazolecarboxamide in the form of white crystals, mp 162-164°C.

Example 20

In 200 ml benzene, 26.0 g of 2-(4-methoxyphenyl)-4-(4-methylphenyl)-5-imidazole carboxylic acid HCl was suspended, and 2.6 ml of dimethylformamide and 27.0 g of thionyl chloride were added. The mixture was refluxed for 2.5 hours. The solid material was filtered to obtain 2-(4-methoxyphenyl)-4-(4-methylphenyl)-5-imidazole carboxylic acid chloride HCl. In 70 ml tetrahydrofuran, 2.1 g of 2-(4-methyl-1-piperazinyl)ethylamine and 2.9 g of triethylamine were dissolved. To this, 5.3 g of 2-(4-methoxyphenyl)-4-(4-methylphenyl)-5-imidazole carboxylic acid chloride HCl was added at -5 to 0°C, and the reaction was allowed to proceed at room temperature for 3 hours. The material was emptied into water, extracted with chloroform, washed

with water and purified on a column to obtain 2-(4-methoxyphenyl)-N-[2-(4-methyl-1-piperazinyl)ethyl]5-imidazole carboxamide.

Example 21

A suspension of 23.1 g of 2,4-bisphenyl-5-imidazole carboxylic acid-HCl in benzene was prepared. To this were added 2.6 ml of dimethylformamide and 27.0 g of thionyl chloride, and the mixture was refluxed for 2.5 hours. After the reaction, the solid material was filtered to obtain 2,4-bisphenyl-5-imidazole carboxylic acid chloride HCl. Next, 1.0 g of pyrrolidine and 2.9 g of triethylamine were dissolved in tetrahydrofuran. at 0°C, 4.8 g of 2,4-bisphenyl-5-imidazole carboxylic acid chloride HCl was added, and the reaction was allowed to proceed at room temperature for 3 hours. After the reaction, the material was emptied into water, extracted with chloroform, washed with water and purified to obtain 2,4-bisphenyl-5-pyrrolidino-carbonyl imidazole.

Example 22

In benzene, 24.2 g of 2-(4-methylphenyl)-4-phenyl-5-imidazolecarboxylic acid-HCl was suspended. after adding 2.6 ml of dimethylformamide and 27.0 g of thionyl chloride, the mixture was refluxed for 2.5 hours. When the solid material was filtered, 2-(4-methylphenyl)-4-phenyl-5-imidazole carboxylic acid chloride HCl was obtained. Next, 1.2 g of 2-amino-oxazol and 2.9 g of triethylamine were dissolved in tetrahydrofuran. At 0°C, 5.0 g of 2-(4-methylphenyl)-4-phenyl-5-imidazole carboxylic acid chloride HCl was added, and allowed to react at room temperature for 3 hours. After the reaction, the material was emptied into water, extracted with chloroform, washed with water and purified to obtain 2-(4-methylphenyl)-4-phenyl-N-(2-oxazolyl)-5-imidazole carboxamide.

Applicant: Yoshitomi Pharmaceutical Company
Deputy: Masaru Takamiyagi, Patent Attorney

⑫ 公開特許公報(A) 昭63-10767

⑪ Int. Cl.⁴

C 07 D 233/90

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和63年(1988)1月18日

401/12
413/122 3 3
2 1 1

A-7624-4C

C-7624-4C

6761-4C

6761-4C ※審査請求 未請求 発明の数 1 (全10頁)

⑭ 発明の名称 イミダゾールカルボキサミド誘導体

⑮ 特 願 昭61-155456

⑯ 出 願 昭61(1986)7月2日

⑰ 発 明 者 浜 崎 俊 男 大分県中津市沖代町1-6-60
 ⑱ 発 明 者 大 江 孝 範 大分県中津市東瀬瀬町塩浜617-1
 ⑲ 発 明 者 寺 沢 道 夫 大分県中津市中央町2-5-18
 ⑳ 発 明 者 今 吉 朋 憲 大分県中津市沖代町1-1-10
 ㉑ 出 願 人 吉富製薬株式会社 大阪府大阪市東区平野町3丁目35番地
 ㉒ 代 理 人 弁理士 高宮城 勝

最終頁に続く

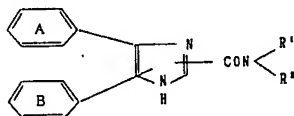
明 細 書

1. 発明の名称

イミダゾールカルボキサミド誘導体

2. 特許請求の範囲

1 一般式

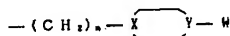


で表わされるイミダゾールカルボキサミド誘導体
 およびその酸付加塩。

(上記式中、環A、環Bにおいて、環Bがイミダ
 ゴール核の2位に置換している場合、環A、環B
 は同一または異なって、ハロゲン、低級アルキル
 または低級アルコキシで置換されていてもよいフ
 ェニルを、環Bがイミダゾール核の5位に置換し
 ている場合、環A、環Bは同時に、ハロゲン、低
 級アルキルまたは低級アルコキシで置換されたフ

エニルを示す。

R¹、R²は同一または異なって、水素、低級
 アルキル、ベンゼン環上に置換基を有していても
 よいアリールまたはアラールキル、窒素含有複素芳
 香環、シクロアルキル、式



(式中、X、Yは同一または異なってNおよび
 CHを、nは0、1、2、3を、Wは水素、低級
 アルキル、ベンゼン環上に置換基を有していても
 よいフェニルまたはアラールキルを示す。)で表わ
 される基、または互いに結合して隣接する窒素原
 子とともに複素環を形成する基を示す。)

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は新規かつ医薬として有用なイミダゾー
 ルカルボキサミド誘導体およびその酸付加塩に関
 する。

(従来の技術)

特開昭57-175172号公報には、イミダゾールカルボキサミドの構造を有する非ステロイド系抗炎症剤として、5-イミダゾールカルボキサミドが記載されている。また、ベリヒテ(Berichte), 92, 550, 1959年には、2-イミダゾールカルボキサミド誘導体が報告されているが、薬理学的作用については何ら言及されていない。

(発明が解決しようとする問題点)

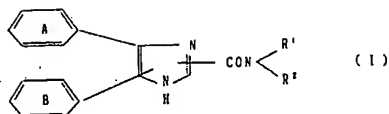
本発明者らは、これら公知のイミダゾールカルボキサミド骨格に着目し、有用な消炎・鎮痛剤を開発することを目的として鋭意検討を行なった。

(問題点を解決するための手段)

その結果、本発明者らは新規なイミダゾールカルボキサミド誘導体およびその酸付加塩が有用な消炎・鎮痛作用などを有することを見出し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は一般式、

-以下余白-

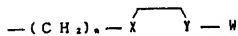


で表わされるイミダゾールカルボキサミド誘導体およびその酸付加塩に関する。

(上記式中、環A、環Bにおいて、環Bがイミダゾール核の2位に置換している場合、環A、環Bは同一または異なって、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシで置換されていてもよいフェニルを、環Bがイミダゾール核の5位に置換している場合、環A、環Bは同時に、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシで置換されたフェニルを示す。

R¹、R²は同一または異なって、水素、低級アルキル、ベンゼン環上に置換基を有していてもよいアリールまたはアラルキル、窒素含有複素芳香環、シクロアルキル、式

-以下余白-



(式中、X、Yは同一または異なってNおよびCHを、nは0、1、2、3を、Wは水素、低級アルキル、ベンゼン環上に置換基を有していてもよいフェニルまたはアラルキルを示す。)で表わされる基、または互いに結合して隣接する窒素原子とともに複素環を形成する基を示す。)

一般式(1)の記号を定義により説明すると、ハロゲンとは塩素、臭素、ヨウ素、フッ素を、低級アルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシルなどを、低級アルコキシとはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシなどを、ベンゼン環上に置換基を有していてもよいアリールのアリールとはフェニル、ナフチルなどであり、その置換基としてはハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシなどである、ベンゼン環上に置換基を有していてもよいアラル

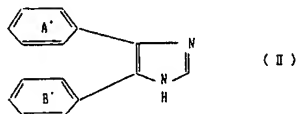
キルのアラルキルとはベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチルなどであり、その置換基としてはハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシなどである、窒素含有複素芳香環としてはピリジル(2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)、チアゾリル(2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル)、オキサゾリル(2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリルなど)などを、シクロアルキルとはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどを、互いに結合して隣接する窒素原子とともに形成される複素環とはピロリジン、ピペリジン、ピペラジニル、モルホリンなどをそれぞれ示す。

本発明の一般式(1)の化合物は、以下に示す方法により合成することができる。

方法1

本方法は、一般式(1)の2-イミダゾールカルボキサミド誘導体のうち、R¹、R²のいずれ

か一方が水素である場合に適用され、一般式



(式中、環A'、環B'は同時にハロゲン、低級アルキルあるいは低級アルコキシで置換されたフェニルを示す。)

で表わされる化合物と、一般式



(式中、R⁴は低級アルキル、アリール、アラールキル、シクロアルキルを示す。)

で表わされるイソシアネート誘導体を反応させることによって製造することができる。

この反応は、2-イミダゾールカルボキサミド誘導体の合成法としてよく知られた方法(Berichte, 92, 550, 1959)により、通常、ニトロベンゼンなどの不活性溶媒中、加熱下に行なわれる。

方法2

(式中、環A'、環B'、R³、R⁴は前記と同義である。)

で表わされる化合物を製造する工程である。

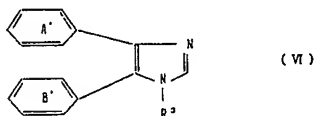
反応は、一般にベンゼン、トルエン、ピリジン、クロロホルムなどの溶媒中、トリアルキルアミン、酢酸ナトリウム、ナトリウムアルコキシド、水酸化アルカリなどの脱酸剤の存在下に行なわれる。

第二工程は、一般式(V)の化合物を転位させ目的物を得る工程であり、反応はニトロベンゼンなどの不活性溶媒中、その沸点温度で行なわれる。

方法3

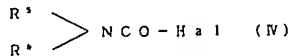
本方法は、一般式(I)の2-イミダゾールカルボキサミド誘導体に適用され、次の三工程の反応によって製造することができる。

第一工程は、一般式

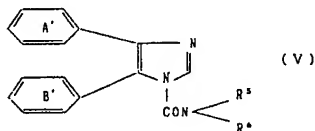


本方法は、一般式(I)の2-イミダゾールカルボキサミド誘導体のうち、R¹、R²のいずれも水素でない場合に適用され、次の二工程の反応によって製造することができる。

第一工程は、一般式(II)の化合物と一般式

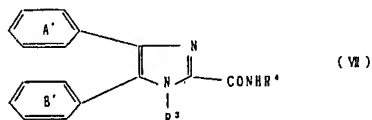


(式中、R³、R⁴は同一または異なって低級アルキル、ベンゼン環上に置換基を有していてもよいアリールおよび互いに結合して隣接する窒素原子とともに複素環を形成する基を、Halとはハロゲン(塩素、臭素、ヨウ素、フッ素)を示す。)で表わされるカルバミン酸ハライド誘導体を反応させ、一般式



(式中、環A'、環B'は前記と同義であり、R³は低級アルコキシメチルを示す。)

で表わされる化合物と一般式(III)のイソシアネート誘導体を反応させ、一般式



(式中、環A'、環B'、R³、R⁴は前記と同義である。)

で表わされる化合物を製造する工程である。

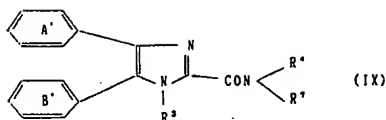
反応は、方法1の反応条件に従って行なわれる。

第二工程は、一般式(VII)の化合物と、一般式



(式中、R⁵は低級アルキル、ベンゼン環上に置換基を有していてもよいアリールまたはアラールキル、窒素含有複素芳香環、シクロアルキルを示し、Qはハロゲンなどの脱離基を示す。)

で示されるアルキル化剤とを反応させて、一般式



(式中、環A'、環B'、R²、R³、R⁴は前記と同義である。)

で表わされる化合物を製造する工程である。

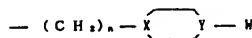
反応は、一般に不活性溶媒中、アルカリ金属水素化物、アルカリ金属アミドなどの存在下で行なわれる。

第三工程は、一般式(IX)の化合物の保護基としてのR²を除去する工程であり、好ましくは加水分解による常法によって行なうことができる。

方法4

本方法は、一般式(I)の5-イミダゾールカルボキサミド誘導体に適用され、一般式

-以下余白-

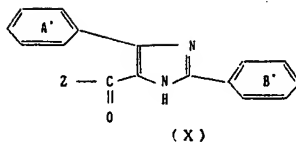


(式中、X、Y、n、Wは前記と同義である。)

で表わされる基または互いに結合して隣接する窒素原子とともに複素環を形成する基を示す。)

で表わされる化合物を適当な溶媒中反応させ、アミド結合を生成させることによって製造することができる。

化合物(X)中、Zがハロゲンである化合物の場合は、まず、化合物(X)の前駆体である2,4-ジアリール-5-イミダゾールカルボン酸誘導体を常法に従って、塩化チオニル、五塩化リンなどと反応させ、2,4-ジアリール-5-イミダゾールカルボン酸クロリドとした後、この酸クロリド化合物またはその酸付加塩と一般式(XI)のアミン誘導体とをベンゼン、トルエン、クロロホルムなどの適当な溶媒中、トリアルキルアミンなどの第三級アミン、炭酸アルカリなどの塩基の存在下、-10℃から使用溶媒の沸点の温度範囲で反



(式中、環A'、環B'は同一または異なってハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシで置換されていてもよいフェニルを示し、Zはハロゲン、低級アルコキシ、-O-C(=O)-OR^{*}(式中、R^{*}は低級アルキルまたは置換基を有していてもよいアリールを示す。)、ジシクロヘキシルイソ尿素残基などの反応性誘導基を示す。)

で表わされる化合物と一般式

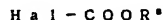


(式中、R^{*}、R^{**}は同一または異なって、低級アルキル、ベンゼン環上に置換基を有していてもよいアリールまたはアラルキル、窒素含有複素芳香環、シクロアルキル、式

-以下余白-

応させる。

化合物(X)中、Zが-O-C(=O)-OR^{*}(式中、R^{*}は前記と同義である。)である化合物の場合は、まず、化合物(X)の前駆体である2,4-ジアリール-5-イミダゾールカルボン酸誘導体を不活性溶媒中、第三級アミンなどの存在下、一般式



(式中、R^{*}、H-Alは前記と同義である。)

で表わされる化合物と反応させ、混合酸無水物とし、さらに、この混合酸無水物を一般式(XI)のアミン誘導体と反応させることによって行なわれる。

また、化合物(X)中、Zがジシクロヘキシルイソ尿素残基である化合物の場合は、まず、化合物(X)の前駆体である2,4-ジアリール-5-イミダゾールカルボン酸誘導体をカルボジイミドと反応させ、さらに、テトラヒドロフラン、アセトニトリルなどの適当な溶媒中で、一般式(XI)のアミン誘導体と反応することによって製造する

ことができる。

かくして得られる一般式(1)の化合物は、所望により、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸などの無機酸、酢酸、ショウ酸、フマル酸、マレイン酸、マンデル酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸などの有機酸と処理することによって、医薬上許容され得る酸付加塩とすることができる。

(作用及び発明の効果)

本発明の一般式(1)の新規なイミダゾールカルボキサミド誘導体およびその酸付加塩は、抗炎症作用、鎮痛作用、解熱作用、PGE₂産生抑制作用、SRS産生抑制作用、血小板凝集抑制作用などの薬理作用を有し、消炎・鎮痛・解熱剤として有用である。また、リュウマチ、痛風、関節炎などの骨格筋、関節およびその他の器官における各種の炎症、さらに炎症に付随する痛み、発熱およびその他の症状に対する予防・治療に用いることができる。

本発明の化合物を医薬として用いる場合には、

キシフエニル)-2-イミダゾールカルボキシアニリド4.7gが白色針状結晶として得られる。

実施例2

4, 5-ビス(4-クロロフェニル)イミダゾール5.1gをトルエン100mlに懸濁させ、室温でトリエチルアミン2.3g、ジエチルカルバミン酸クロリド3.1gを加え6時間還流する。反応後、水洗し溶媒を留去して得た残査をカラムにて精製し、n-ヘキサンから結晶化すると、融点120~122℃の4, 5-ビス(4-クロロフェニル)-N, N-ジエチル-1-イミダゾールカルボキサミド4.0gが結晶として得られる。さらに、この化合物をニトロベンゼン30ml中で46時間還流する。反応後、放冷し析出する結晶を濾取して、酢酸エチル-メタノール(1:1)から再結晶すると、融点243~245℃の4, 5-ビス(4-クロロフェニル)-N, N-ジエチル-2-イミダゾールカルボキサミド1.5gが結晶として得られる。

薬理学的許容され得る適宜の試剤、担体、希釈剤などの医薬製剤用添加物と混合して、錠剤、顆粒、粉末、カプセル剤、注射剤、軟膏および坐剤などの形態で、経口または非経口的に投与することができる。投与量は、患者の年齢、体重、症状などにより変化し得るが、経口的には、通常成人一日当り50~500mgであり、これを一回または数回に分けて投与することができる。

(実施例)

以下、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例によって何ら限定されるものではない。

実施例1

4, 5-ビス(4-メトキシフェニル)イミダゾール7.0gおよびフェニルイソシアネート5gをニトロベンゼン50ml中で7.5時間還流する。反応後、放冷し析出する結晶を濾取して、酢酸エチル-メタノール(5:1)から再結晶すると、融点234~235℃の4, 5-ビス(4-メト

実施例3

4, 5-ビス(4-メトキシフェニル)-1-メトキシメチルイミダゾール24.8gおよびフェニルイソシアネート15.5gをニトロベンゼン155ml中で7時間還流する。反応後、カラムにて精製し、n-ヘキサンから結晶化すると、融点104~107℃の4, 5-ビス(4-メトキシフェニル)-1-メトキシメチル-2-イミダゾールカルボキシアニリド21.4gが結晶として得られる。次に、水酸化ナトリウム(60%)0.66gをベンゼン15mlに懸濁させ、還流下に、この化合物6.7gを含むベンゼン溶液50mlを滴下し、滴下後1時間還流する。反応混合物に、室温にてヨウ化メチル2.6gを含むジメチルホルムアミド溶液10mlを滴下し、室温のまま16時間攪拌する。反応後、水洗し溶媒を留去して得た残査にイソプロピルエーテルを加えると結晶化する。これを濾取することによって、融点131~133℃の4, 5-ビス(4-メトキシフェニル)-1

ーメトキシメチル-N-メチル-2-イミダゾールカルボキシアニリド6.0gが結晶として得られる。この化合物6.0gを、エタノール50ml、濃塩酸30ml、水9mlとともに8.5時間還流する。反応後、水で希釈し、水酸化ナトリウムでアルカリとし、クロロホルムで抽出する。水洗後、溶媒を留去して得た残渣にエーテルを加えて結晶化する。これを酢酸エチル-メタノール(1:2)から再結晶すると、融点186~189℃の4,5-ビス(4-メトキシフェニル)-N-メチル-2-イミダゾールカルボキシアニリド1.6gが白色針状結晶として得られる。

実施例4

(a) α-オキシイミノ-4-メトキシベンゾイル酢酸エチルエステル77.5gと4-フルオロベンジルアミン38.6gをキシレン2.5gに溶解し、水抜き条件下で4時間還流する。放冷後、析出した結晶を濾取し、酢酸エチル-メタノール(2:1)から再結晶すると、融点195~198

4-メトキシフェニル)-5-イミダゾールカルボン酸・塩酸塩5.0gをベンゼン70mlに懸濁し、ジメチルホルムアミド0.5mlおよび塩化チオニル3.4gを添加後、3時間還流する。放冷後、固体を濾取しベンゼンで洗浄して2-(4-フルオロフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-5-イミダゾールカルボン酸クロリド・塩酸塩5.3gが得られる。次に2-アミノピリジン0.85gおよびトリエチルアミン1.8gをアセトン40mlに溶解し、室温でこの化合物3.3gを添加し2.5時間還流する。反応後、水中に投入し、クロロホルムで抽出し水洗する。溶媒を留去して得られた残渣にエーテルを加えると結晶化する。これを酢酸エチル-メタノール(10:1)から再結晶すると、融点229~231℃の2-(4-フルオロフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-N-(2-ピリジル)-5-イミダゾールカルボキサミド0.8gが白色結晶として得られる。

実施例5

7-エチル-2-(4-フルオロフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-5-イミダゾールカルボキシレート5.0gが淡黄色針状結晶として得られる。この化合物15.9gを水酸化ナトリウム5.6g、水37mlおよびアルコール9mlとともに70℃で5時間加熱反応させる。反応後、希塩酸によってpH6に調整し、析出した結晶を濾取し、酢酸エチル-メタノール(1:1)から再結晶すると、融点212~214℃(分解)の2-(4-フルオロフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-5-イミダゾールカルボン酸9.5gが白色結晶として得られる。この化合物2.7gをアルコールに懸濁し、イソプロピルアルコール-塩酸(20%)を加え、濃縮後、エーテルを加えて析出する結晶を濾取すると、2-(4-フルオロフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-5-イミダゾールカルボン酸・塩酸塩2.9gが得られる。

(b) 2-(4-フルオロフェニル)-4-(

2-(4-フルオロフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-5-イミダゾールカルボン酸・ナトリウム塩2.1gをアセトンに懸濁させ、0℃でトリエチルアミン0.64gおよびクロロ炭酸エチル1.4gを加え、同温度で1時間攪拌する。これにアニリン0.60gを加え室温で4時間反応させる。反応後、1N水酸化ナトリウム10mlを加え、40℃で1時間攪拌する。水で希釈することによって析出する結晶を濾取し、水洗し、さらに酢酸エチル-クロロホルム-メタノール(5:2:5)から再結晶すると、融点235~237℃の2-(4-フルオロフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-5-イミダゾールカルボキシアニリド1.0gが白色針状結晶として得られる。

実施例6

実施例1に記載された方法に従って、4,5-ビス(4-メトキシフェニル)イミダゾール7.0g、n-ブチルイソシアネート4.2gをニトロベンゼン中、7時間還流する。反応後、カラムにて

精製し、メタノール-イソプロピルエーテル(1:2)から再結晶すると、融点150~152℃の4,5-ビス(4-メトキシフェニル)-N-(n-ブチル)-2-イミダゾールカルボキサミドが白色結晶として得られる。

実施例7

実施例1に記載された方法に従って、4,5-ビス(4-メトキシフェニル)イミダゾール7.0gおよび1-ナフチルイソシアネート7.1gをニトロベンゼン中、7時間還流する。反応後、析出した結晶を濾取し、ジメチルホルムアミド-メタノール(1:1)から再結晶すると、融点240~243℃の4,5-ビス(4-メトキシフェニル)-N-(1-ナフチル)-2-イミダゾールカルボキサミドが白色結晶として得られる。

実施例8

実施例1に記載された方法に従って、4,5-ビス(4-クロロフェニル)イミダゾール7.0g、4-フルオロフェニルイソシアネート5.6gをニ

gをトルエン100mlに懸濁させ、トリエチルアミン2.3gおよびジエチルカルバミン酸クロリド3.1gを加え、6時間還流する。反応後、水洗し溶媒を留去して得た残渣をカラムにて精製して、4,5-ビス(4-メトキシフェニル)-N,N-ジエチル-1-イミダゾールカルボキサミドが得られる。この化合物をニトロベンゼン中で42時間還流する。反応後、カラムにて精製し、酢酸エチル-メタノール(1:2)から再結晶すると融点169~171℃の4,5-ビス(4-メトキシフェニル)-N,N-ジエチル-2-イミダゾールカルボキサミドが白色針状結晶として得られる。

実施例11

実施例2に記載された方法に従って、4,5-ビス(4-メトキシフェニル)イミダゾール5.0gをトルエン100mlに懸濁させ、トリエチルアミン2.3gおよびジフェニルカルバミン酸クロリド4.2gを加え、6時間還流する。反応後、実施

例1と同様に処理することによって、融点182~184℃の4,5-ビス(4-メトキシフェニル)-N,N-ジフェニル-1-イミダゾールカルボキサミドが白色結晶として得られる。この化合物をニトロベンゼン中で46時間還流する。反応後、カラムにて精製しメタノールから再結晶すると、融点191~193℃の4,5-ビス(4-メトキシフェニル)-N,N-ジフェニル-2-イミダゾールカルボキサミドが白色結晶として得られる。

実施例9

実施例1に記載された方法に従って、4,5-ビス(4-クロロフェニル)イミダゾール7.0gおよびシクロヘキシルイソシアネート5.1gをニトロベンゼン中、46時間還流する。反応後、カラムにて精製し、酢酸エチル-メタノール(2:1)から再結晶すると、融点281~283℃の4,5-ビス(4-クロロフェニル)-N-シクロヘキシル-2-イミダゾールカルボキサミドが白色結晶として得られる。

実施例10

実施例2に記載された方法に従って、4,5-ビス(4-メトキシフェニル)イミダゾール5.0

例10と同様に処理することによって、融点182~184℃の4,5-ビス(4-メトキシフェニル)-N,N-ジフェニル-1-イミダゾールカルボキサミドが白色結晶として得られる。この化合物をニトロベンゼン中で46時間還流する。反応後、カラムにて精製しメタノールから再結晶すると、融点191~193℃の4,5-ビス(4-メトキシフェニル)-N,N-ジフェニル-2-イミダゾールカルボキサミドが白色結晶として得られる。

実施例12

実施例4に記載された方法により得られた2-(4-フルオロフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-5-イミダゾールカルボン酸クロリド・塩酸塩をテトラヒドロフランに懸濁させ、28%アンモニア水を添加し、室温で2時間攪拌する。反応後、水にあげ、析出した結晶を濾取しクロロホルム-メタノール(10:1)から再結晶すると、融点253~255℃の2-(4-フ

ルオロフエニル) - 4 - (4-メトキシフエニル) - 5-イミダゾールカルボキサミドが白色結晶として得られる。

実施例 13

2-(4-フルオロフエニル) - 4 - (4-メトキシフエニル) - 5-イミダゾールカルボン酸クロリド・塩酸塩 3.3 g を 2-アミノチアゾール 0.9 g およびトリエチルアミン 1.8 g とともにアセトンに溶解させ、2.5 時間還流下に反応させる。反応後、実施例 4 と同様に処理し、酢酸エチル-メタノール (1:1) から再結晶すると、融点 270 ~ 273 °C の 2-(4-フルオロフエニル) - 4 - (4-メトキシフエニル) - N-(2-チアゾリル) - 5-イミダゾールカルボキサミドが白色結晶として得られる。

実施例 14

実施例 4 に記載された方法に従って、4-アミノ-1-(2-フェニルエチル) ピペリジン 2.9 g およびトリエチルアミン 2.9 g をテトラヒドロ

リド・塩酸塩 6.6 g を加え、室温で 2 時間反応させる。反応後、水にあげ、析出した結晶を濾取し酢酸エチル-メタノール (20:1) から再結晶すると、融点 202 ~ 204 °C の 2-(4-フルオロフエニル) - 4 - (4-メトキシフエニル) - 5-モルホリノカルボニルイミダゾールが白色結晶として得られる。

実施例 16

(a) α-オキシイミノベンゾイル酢酸エチルエステル 5.23 g とベンジルアミン 29.5 g をキシレン 1.6 l に溶解し、水抜き条件下で 3 時間還流する。放冷後、析出した結晶を濾取すると、融点 211 ~ 213 °C のエチル 2-(4-フルオロフエニル) - 4-フエニル-5-イミダゾールカルボキシレート 27.5 g が得られた。次に、この化合物 27.5 g を水酸化ナトリウム 12.4 g、水 69.3 ml およびアルコール 16 ml とともに 1.5 時間還流させる。反応後、水で希釈し、希塩酸で pH 7 に調整し析出した結晶を濾取する。これを酢酸

フラン 70 ml に溶解し、0 ~ 5 °C で 2-(4-フルオロフエニル) - 4 - (4-メトキシフエニル) - 5-イミダゾールカルボン酸クロリド・塩酸塩 5.3 g を加え、室温で 3 時間反応させる。反応後、水にあげ、クロロホルムで抽出し、水洗する。カラムにて精製し、アルコール-塩酸によって析出した結晶をメタノール-エタノール (1:1) から再結晶すると、融点 255 ~ 258 °C の 2-(4-フルオロフエニル) - 4 - (4-メトキシフエニル) - N-(1-(2-フェニルエチル) - 4-ビペリジル) - 5-イミダゾールカルボキサミド・2 塩酸塩・1/2 水和物が白色針状結晶として得られる。

実施例 15

実施例 4 に記載された方法に従って、モルホリン 1.6 g およびトリエチルアミン 3.6 g をテトラヒドロフラン 100 ml に溶解し、-5 ~ 0 °C で 2-(4-フルオロフエニル) - 4 - (4-メトキシフエニル) - 5-イミダゾールカルボン酸クロ

エチル-メタノール (2:1) から再結晶すると、融点 219 ~ 221 °C (分解) の 2-(4-フルオロフエニル) - 4-フエニル-5-イミダゾールカルボン酸 21.0 g が白色結晶として得られる。この化合物 21.0 g をアルコールに懸濁し、イソプロピルアルコール-塩酸 (20%) を加え、濃縮後、さらにイソプロピルアルコール-塩酸を加え、析出する結晶を濾取すると、2-(4-フルオロフエニル) - 4-フエニル-5-イミダゾールカルボン酸・塩酸塩 24.0 g が得られる。

(b) 実施例 4 に記載された方法に従って、2-(4-フルオロフエニル) - 4-フエニル-5-イミダゾールカルボン酸・塩酸塩 24.0 g をベンゼン 200 ml に懸濁し、ジメチルホルムアミド 2.6 ml および塩化チオニル 27.0 g を添加後、2.5 時間還流する。反応後、固体を濾取すると、2-(4-フルオロフエニル) - 4-フエニル-5-イミダゾールカルボン酸クロリド・塩酸塩 22.0 g が得られる。次に、2-(4-フエニル-

1-ビベラジニル)エチルアミン3.0gおよびトリエチルアミン2.9gをテトラヒドロフラン70mlに溶解し、-5~0℃でこの化合物4.9gを加え、室温にて3時間反応させる。反応後、水にあげ、クロロホルムで抽出し水洗する。カラムにて精製し、アルコール-塩酸によって析出した結晶を含水エタノールから再結晶すると、融点216~219℃の2-(4-フルオロフェニル)-4-フェニル-N-(2-(4-フェニル-1-ビベラジニル)エチル)-5-イミダゾールカルボキサミド・2塩酸塩・1/2水和物が白色針状結晶として得られる。

実施例17

3-ビベラジノプロピルアミン2.3gおよびトリエチルアミン3.2gをテトラヒドロフラン70mlに溶解し、-5~0℃で実施例16に記載された方法により得られた2-(4-フルオロフェニル)-4-フェニル-5-イミダゾールカルボン酸クロリド・塩酸塩5.4gを加え、室温で3時間

2.1gをてとらヒドロフラン50mlに溶解し、0~5℃で2-(4-フルオロフェニル)-4-フェニル-5-イミダゾールカルボン酸クロリド・塩酸塩2.9gを加え、室温で2時間反応させる。反応後、水にあげ、クロロホルムで抽出し、水洗する。カラムにて精製し、酢酸エチル-エーテル(1:1)から再結晶すると、融点162~164℃の2-(4-フルオロフェニル)-4-フェニル-N-ベンジル-5-イミダゾールカルボキサミドが白色結晶として得られる

実施例20

2-(4-メトキシフェニル)-4-(4-メチルフェニル)-5-イミダゾールカルボン酸・塩酸塩26.0gをベンゼン200mlに懸濁し、ジメチルホルムアミド2.6mlおよび塩化チオニル2.70gを添加後、2.5時間還流する。反応後、固体を濾取すると、2-(4-メトキシフェニル)-4-(4-メチルフェニル)-5-イミダゾールカルボン酸クロリド・塩酸塩が得られる。2

反応させる。反応後、水にあげ、クロロホルムで抽出し、水洗する。カラムにて精製し、イソプロピルエーテルから再結晶すると、融点141~143℃の2-(4-フルオロフェニル)-4-フェニル-N-(3-(1-ビベラジノ)プロピル)-5-イミダゾールカルボキサミドが白色結晶として得られる。

実施例18

実施例6に記載された方法に従って、4,5-ビス(4-メチルフェニル)イミダゾール14.0gおよびブチルイソシアネート8.4gをニトロベンゼン中、8時間還流する。反応後、カラムにて精製し、メタノール-ヘキサン(1:2)から再結晶すると、融点172~174℃の4,5-ビス(4-メチルフェニル)-N-ブチル-2-イミダゾールカルボキサミドが白色結晶として得られる。

実施例19

ベンジルアミン0.9gおよびトリエチルアミン-(4-メチル-1-ビベラジニル)エチルアミン2.1gおよびトリエチルアミン2.9gをテトラヒドロフラン70mlに溶解し、-5~0℃で2-(4-メトキシフェニル)-4-(4-メチルフェニル)-5-イミダゾールカルボン酸クロリド・塩酸塩5.3gを加え、室温で3時間反応する。反応後、水にあげ、クロロホルムで抽出し、水洗した後、カラムにて精製すると、2-(4-メトキシフェニル)-4-(4-メチルフェニル)-N-(2-(4-メチル-1-ビベラジニル)エチル)-5-イミダゾールカルボキサミドが得られる。

実施例21

2,4-ビスフェニル-5-イミダゾールカルボン酸・塩酸塩23.1gをベンゼンに懸濁し、ジメチルホルムアミド2.6mlおよび塩化チオニル2.70gを添加後、2.5時間還流する。反応後、固体を濾取すると、2,4-ビスフェニル-5-イミダゾールカルボン酸クロリド・塩酸塩が得ら

れる。次に、ピロリジン1.0 gおよびトリエチルアミン2.9 gをテトラヒドロフランに溶解し、0℃で2, 4-ビスフエニル-5-イミダゾールカルボン酸クロリド・塩酸塩4.8 gを加え、室温で3時間反応させる。反応後、水にあげ、クロロホルムで抽出し、水洗した後、カラムにて精製すると2, 4-ビスフエニル-5-ピロリジノカルボニルイミダゾールが得られる。

実施例22

2-(4-メチルフエニル)-4-フエニル-5-イミダゾールカルボン酸・塩酸塩24.2 gをベンゼンに懸濁し、ジメチルホルムアミド2.6 mlおよび塩化チオニル27.0 gを添加後、2.5時間還流する。反応後、固体を濾取すると、2-(4-メチルフエニル)-4-フエニル-5-イミダゾールカルボン酸クロリド・塩酸塩が得られる。

次に、2-アミノオキサゾール1.2 gおよびトリエチルアミン2.9 gをテトラヒドロフランに溶解し、0℃で2-(4-メチルフエニル)-4-フ

エニル-5-イミダゾールカルボン酸クロリド・塩酸塩5.0 gを加え、室温で3時間反応させる。反応後、水にあげ、クロロホルムで抽出し、水洗した後、カラムにて精製すると2-(4-メチルフエニル)-4-フエニル-N-(2-オキサゾリル)-5-イミダゾールカルボキサミドが得られる。

特許出願人 吉 富 製 薬 株 式 会 社

代理人 弁 理 士 高 宮 城 勝

第1頁の続き

⑨Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

// A 61 K 31/415

AAH
ABE31/42
31/425
31/44
31/445
31/495
31/535AAG
ACB(C 07 D 401/12
211:00
233:00)(C 07 D 401/12
213:00
233:00)(C 07 D 413/12
211:00
263:00)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.